

MAZZUCCO

Int. Cl. 2:

C 07 C 129-12
C 07 C 101-24
C 07 C 123-00
A 61 K 31-195

A 61 K 31/195

⑤

①⑨ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



1801104e

DT 25 08 895 A1

⑪

Offenlegungsschrift 25 08 895

⑫

Aktenzeichen: P 25 08 895.3

⑬

Anmeldetag: 28. 2. 75

⑭

Offenlegungstag: 18. 9. 75

5/130

⑮

Unionspriorität:

③② ③③ ③①

7. 3. 74 Großbritannien 10239-74

⑤④

Bezeichnung: Salze von Phenylalkancarbonsäuren mit basischen Aminosäuren

⑦①

Anmelder: SPA Societa Prodotti Antibiotici S.p.A., Mailand (Italien)

⑦④

Vertreter: Weickmann, H., Dipl.-Ing.; Fincke, K., Dipl.-Phys. Dr.;
Weickmann, F.A., Dipl.-Ing.; Huber, B., Dipl.-Chem.; Pat.-Anwälte,
8000 München

⑦②

Erfinder: Bruzzese, Tiberio; Ferrari, Rodolfo; Mailand (Italien)

*arginine
+ lysine
salts*

*oral
parenteral*

DT 25 08 895 A1

PATENTANWÄLTE

H/WE/MY

DIPL.-ING. F. WEICKMANN,

DIPL.-ING. H. WEICKMANN, DIPL.-PHYS. DR. K. FINCKE

DIPL.-ING. F. A. WEICKMANN, DIPL.-CHEM. B. HUBER

2508895

Case F.3137/P.

8 MÜNCHEN 86, DEN

POSTFACH 860 820

MOHLSTRASSE 22, RUFNUMMER 48 39 21/22

(98 39 21/22)

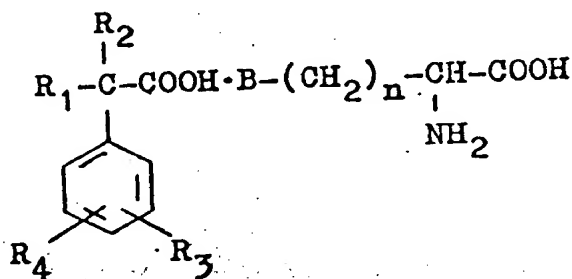
SPA Società Prodotti Antibiotici S.p.A.

8, Via Biella, I-20142 Milano

Salze von Phenylalkancarbonsäuren mit basischen Aminosäuren

Die Erfindung betrifft neue Salze von Phenylalkancarbonsäuren mit basischen Aminosäuren, die Herstellung davon und die therapeutische Verwendung als analgetische und anti-inflammatorische Mittel.

Die neuen erfindungsgemäßen Salze sind Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

R_1 und R_2 gleich oder unterschiedlich sind und Wasserstoffatome oder niedrige Alkylgruppen bedeuten,

R_3 ein Halogenatom oder eine Alkylgruppe mit bis zu 5 und einschließlich 5 Kohlenstoffatomen, die geradkettig oder

509838/1024

verzweigt-kettig sein kann, beispielsweise eine Isobutylgruppe, oder eine Alkoxy-, Alkenyloxy- oder Cycloalkylgruppe, beispielsweise eine Cyclohexylgruppe, oder eine Phenyl-, Phenoxy- oder Benzoylgruppe, deren aromatische Kerne durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert sein können, bedeutet,

R_4 ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Alkylgruppe, die bis zu 5 und einschließlich 5 Kohlenstoffatome enthält, die geradkettig oder verzweigt-kettig sein kann, oder eine Alkoxy-, Alkenyloxy- oder Cycloalkylgruppe oder eine Phenyl-, Phenoxy- oder Benzoylgruppe, deren aromatische Kerne durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert sein können, bedeutet, oder worin

R_3 und R_4 zusammen eine Methoxy-Butadienylgruppe bedeuten, d.h. zusammen einen kondensierten aromatischen Ring bilden, der einen Methoxysubstituenten enthält,

B eine primäre, sekundäre oder tertiäre Aminogruppe oder eine Guanidino-, Amidino- oder ähnliche basische Stickstoff enthaltende Gruppe bedeutet und

n eine ganze Zahl nicht größer als 5 bedeutet; beispielsweise kann B eine Aminogruppe und n 3 bedeuten (Ornithin), B kann eine Aminogruppe und n 4 bedeuten (Lysin) oder B kann eine Guanidinogruppe und n 3 bedeuten (Arginin).

Typische Beispiele von neuen erfindungsgemäßen Salzen umfassen: 2-(4-Isobutyl-phenyl)-propionat von Lysin und 2-(4-Isobutyl-phenyl)-propionat von Arginin, d.h. Salze, die sich von 2-(4-Isobutyl-phenyl)-propionsäure (Ibuprofen) und zwei gut bekannten, natürlich vorkommenden basischen Aminosäuren ableiten.

Die Phenyl-alkancarbonsäuren, die für die Herstellung der neuen Salze verwendet werden, sind aus der Literatur bekannt, und einige von ihnen sollen wertvolle pharmakologische Aktivitäten aufweisen, beispielsweise eine analgetische, anti-inflammatorische oder antipyretische Wirkung, wohingegen andere klinisch verwendet werden, beispielsweise bei der Behandlung von rheumatischer Arthritis.

Diese gut bekannten Phenyl-alkancarbonsäuren besitzen jedoch bestimmte Nachteile, die hauptsächlich auf ihre Unlöslichkeit in Wasser, ihre Acidität und in bestimmtem Ausmaß auf ihre Toxizität zurückzuführen sind. Ihre Unlöslichkeit begrenzt ihre Verwendungsmöglichkeiten. Beispielsweise können sie nicht parenteral als Injektionen oder oral als Tropfen verabreicht werden, d.h. nach Verfahren, die besonders im frühen Kindes- und Säuglingsalter und im Alter geeignet sind, und gleichzeitig wird dadurch ihre Verfügbarkeit für den lebenden Organismus nach oraler Verabreichung begrenzt, und man erhält eine relativ niedrige, unvollständige und nicht-einheitliche Absorption.

Die Acidität der gut bekannten Phenyl-alkancarbonsäuren induziert oft Intoleranzwirkungen und kann sogar eine Ulcerbildung in der gastro-intestinalen Schleimhaut bewirken, mit dem Risiko ernster Blutungen der Patienten, die dafür eine Anlage besitzen.

Es ist ebenfalls bekannt, daß eine Anzahl anderer saurer anti-inflammatorischer Mittel, beispielsweise Aspirin, Phenylbutazon, die Derivate von Mefenamidsäure und Indomethacin, ebenfalls diese unerwünschten Nebenwirkungen in noch stärker ausgeprägter Form ergeben.

Die akute Toxizität der Phenyl-alkancarbonsäuren scheint bei der pharmakologischen Verwendung und bei der klinischen Verwendung für Menschen sehr niedrig zu sein, obgleich eine gelegentliche Erhöhung in der Serumtransaminase beobachtet wird, das Auftreten von Gelbsucht beobachtet wird und andere sekundäre Effekte, obgleich dies sehr selten der Fall ist, und dadurch liegt die Möglichkeit nahe, daß einige dieser Reihen eine Leberschädigung ergeben, was einen bestimmten Vorsichtsgangrad bei der verlängerten Behandlung von Patienten erfordert, die zu Anfang eine Leberfunktionsstörung zeigen.

Es wurde nun gefunden, daß die wesentlichen Nachteile der Phenyl-alkancarbonsäuren im wesentlichen vermieden werden können, wenn man mit basischen Aminosäuren Salze bildet und daß die dabei erhaltenen Salze stabil und extrem wasserlöslich sind und man im wesentlichen neutrale wäßrige Lösungen erhält.

Andere Salze, die in Betracht gezogen wurden, sind solche mit Alkalimetallen. Diese sind ebenfalls in Wasser löslich, sind jedoch für die therapeutische Verwendung wegen ihres stark basischen pH-Wertes weniger geeignet und insbesondere da hohe Dosisgehalte, die erforderlich sind, mit sich bringen, daß ebenfalls beachtliche Mengen an Alkalimetallen verabreicht werden, die häufig kontraindiziert sind.

Eine wesentliche Eigenschaft der neuen erfindungsgemäßen Salze ist ihr extrem hoher Löslichkeitsgrad in Wasser, der in einigen Fällen mehr als 40 bis 50% beträgt, so daß sie durch Injektion in all den Fällen verabreicht werden können, wo ein schnelles und wirksames Eingreifen erforderlich ist, insbesondere bei analgetischen Zuständen, oder wenn ein direktes Eingreifen erforderlich ist, beispielsweise in Notfällen, wo hohes Fieber, ein Delirium oder der Verlust des Bewußtseins andere Methoden der Verabreichung, die zu langsam wirken, unwirksam und unmöglich machen. Dies schließt jedoch nicht die orale Verabreichung der neuen Salze aus; im Gegenteil, die Löslichkeit der neuen Salze ermöglicht ihre bessere Verwendung sowohl vom technischen als auch vom pharmazeutischen Standpunkt für die Herstellung von Präparationen, die oral in Tropfenform verabreicht werden sollen, mit dem verbesserten entsprechenden Blutgehalt und einer erhöhten Wirksamkeit.

Als Erläuterung der Wirksamkeit der neuen Salze werden in den folgenden Tabellen Versuchsergebnisse einiger pharmakologischer Versuche angegeben, die mit dem Lysinsalz von 2-(4-Iso-butyl-phenyl)-propionsäure durchgeführt wurden. Um die anti-

inflammatorische und analgetische Wirkung zu bestimmen, wurden männlichen Wistar-Ratten mit einem Gewicht von 90 bis 110 g subplanar 0,2 ml einer 1%igen Karragheenlösung injiziert und nach 1 Stunde wurde die Testsubstanz injiziert. In Intervallen nach der Behandlung wurde die Größe der behandelten Pfote und die Empfindlichkeit gegenüber Schmerz bei Druck bewertet. Aus den Tabellen I, II und III geht hervor, daß das Lysinsalz von 2-(4-Isobutyl-phenyl)-propionsäure, wenn es oral verabreicht wird, so aktiv oder noch aktiver ist als die äquivalente Dosis der entsprechenden freien Säure und daß es so wirksam ist wie die doppelte Dosis von Phenylbutazon.

Tabelle I

Akte Verbindung	Dosis mg/kg p.o.	Änderung in der Größe d. entzünd. Pfote (%)		Änderung in der Schmerzschwelle in d. entzünd. Pfote	
		<u>Länge d. Behandl.</u> 3 Std.	<u>Länge d. Behandl.</u> 5 Std.	<u>Länge der Behandlung</u> 3 Std.	<u>Länge der Behandlung</u> 5 Std.
Phenylbutazon	100	-12,3	-16,7	+104,8	+65,6
2-(4-Isobutyl-phenyl)-propionsäure	50	-13,3	-13,9	+ 79,0	+54,1
Lysinsalz von 2-(4-Isobutyl-phenyl)-propionsäure	50 ⁺	-17,3	-17,8	+101,6	+62,3

⁺ ausgedrückt als aktive Substanz

Tabelle II

Ver- such Nr.	Aktives Material	Weg	Dosis mg/kg	Anz. d. Tiere	Pfortenvolumen in ml - Karrageenin-Ödem(% Änderung, bezogen auf den Vergleich)				
					0 Std.	1 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.
1	Vergl.	-	-	15	1,16 ± 0,02	1,45 ± 0,03	2,21 ± 0,06	2,29 ± 0,05	2,36 ± 0,06
2	Phenylbutazon	p.o.	100	15	1,18 ± 0,02	1,54 ± 0,04	1,65 ± 0,05** (-25,4)	1,75 ± 0,05** (-23,6)	1,84 ± 0,05** (-22,0)
3	Ibuprofen	p.o.	200	15	1,17 ± 0,02	1,56 ± 0,03	1,59 ± 0,04** (-28,5)	1,68 ± 0,04** (-26,6)	1,73 ± 0,04** (-26,7)
4	Ibuprofen	p.o.	100	15	1,18 ± 0,04	1,55 ± 0,05	1,60 ± 0,06** (-27,6)	1,75 ± 0,07** (-23,6)	1,88 ± 0,08** (-20,3)
5	Ibuprofen	p.o.	50	15	1,10 ± 0,03	1,48 ± 0,03	1,52 ± 0,05** (-31,2)	1,69 ± 0,06** (-26,2)	1,84 ± 0,07** (-22,0)
6	Lysinsalz v.(2-(4-Isobutylphenyl)-propion-säure	p.o.	200 (120*)	15	1,12 ± 0,01	1,54 ± 0,03	1,56 ± 0,03** (-29,4)	1,67 ± 0,05** (-27,1)	1,77 ± 0,05** (-25,0)
7	"	p.o.	100 (60*)	15	1,15 ± 0,02	1,63 ± 0,03	1,74 ± 0,05** (-21,3)	1,88 ± 0,06** (-17,9)	1,96 ± 0,05** (-16,9)
8	"	p.o.	50 (30*)	15	1,17 ± 0,03	1,61 ± 0,03	1,79 ± 0,07** (-19,0)	1,95 ± 0,07** (-14,8)	2,07 ± 0,08** (-12,3)

Bedeutung des Unterschieds zwischen der behandelten Gruppe und der Vergleichsgruppe: ++p=0,01
+ ausgedrückt als aktive Verbindung

2508895

Tabelle III

Versuch Nr.	Aktives Material	Weg	Dosis mg/kg	Anzahl der Tiere	Schmerzschwelle in g - Karrageenin-Ödem (% Änderung gegenüber dem Vergleich	
					0 Std.	5 Std.
1	Vergleich	-	-	15	101,7 ± 3,19	52,7 ± 2,00
2	Phenylbutazon	p.o.	100	15	105,3 ± 3,03	122,7 ± 2,92** (+132,8)
3	Ibuprofen	p.o.	200	15	101,0 ± 3,21	119,7 ± 3,50** (+127,1)
4	Ibuprofen	p.o.	100	15	105,3 ± 3,10	104,3 ± 3,51** (+ 97,9)
5	Ibuprofen	p.o.	50	15	101,0 ± 2,85	85,7 ± 4,05** (+ 62,6)
6	Lysinsalz von 2-(4-Isobutyl- phenyl)-propion- säure	p.o.	200 (120*)	15	97,0 ± 3,00	131,0 ± 5,55** (+148,6)
7	"	p.o.	100 (60*)	15	108,7 ± 4,48	105,3 ± 4,21** (+ 99,8)
8	"	p.o.	50 (30*)	15	101,3 ± 2,10	89,3 ± 6,25** (+ 69,4)
						51,3 ± 2,15
						83,7 ± 4,04** (+63,1)
						85,7 ± 4,70** (+67,0)
						80,3 ± 5,66** (+56,5)
						70,7 ± 3,45** (+39,8)
						83,3 ± 5,36** (+62,4)
						78,3 ± 3,77** (+52,6)
						67,7 ± 4,80** (+32,0)

+ ausgedrückt als aktive Verbindung

Bedeutung des Unterschieds zwischen der behand.Gruppe u.d.Vergleichsgruppe: ++p = 0,01

509838/1024

2508895

Aus der folgenden Tabelle IV ist ebenfalls erkennbar, daß es vorteilhaft ist, die intravenöse Verabreichung zu verwenden, da das Lysinsalz von 2-(4-Isobutyl-phenyl)-propionsäure wesentlich aktiver ist und schneller wirkt als sowohl die freie Säure als auch Phenylbutazon, selbst wenn es in Dosen in der Größenordnung verwendet wird, die um das 10fache niedriger sind.

Tabelle IV

Aktive Verbindung	Dosis mg/kg	Änderung im Schwellenwert des Schmerzes in der entzündeten Pfote	
		Länge der Behandlung	
		0,5 Stunden	1 Stunde
Phenylbutazon	100(p.o.)	+62,7	+70,8
2-(4-Isobutyl-phenyl)-propionsäure	100 "	+55,9	+58,5
	50 "	+54,2	+55,4
Lysinsalz von 2-(4-Isobutyl-phenyl)-propionsäure	10(i.v.) ⁺	+118,6	+58,5
	5(i.v.) ⁺	+72,9	+38,5

⁺ ausgedrückt als aktive Verbindung

Vom allgemeinen Standpunkt aus ist ein weiteres wesentliches Merkmal der neuen erfindungsgemäßen Salze, daß ihre wäßrigen Lösungen im wesentlichen neutral sind und daß sie durch die Konzentration kaum beeinflußt werden, und somit sind sie für die parenterale Verabreichung geeignet.

Die neuen Salze enthalten weiterhin keine Metallionen, was möglicherweise das elektrolytische Blutbild verschlechtert, und sie besitzen gegenüber bekannten Salzen den Vorteil, daß nur Basen eingeführt werden, die für den Metabolismus essentiell sind. In der Tat sind Aminosäuren wie Lysin und Arginin Bestandteile der meisten Proteine, und als solche können sie als physiologische Substanzen angesehen werden.

Beispiel 11

Die Umsetzung von 2-(4-Cyclohexyl-phenyl)-propionsäure mit einer stöchiometrischen Menge von Arginin auf ähnliche Weise wie in Beispiel 8 beschrieben ergibt das Argininsalz von 2-(4-Cyclohexyl-phenyl)-propionsäure in Form eines farblosen, kristallinen Feststoffs, der in Wasser mäßig löslich ist.

Beispiel 12

Durch Umsetzung von 2-(3-Phenoxy-phenyl)-propionsäure mit einer stöchiometrischen Menge von Arginin auf ähnliche Weise wie in Beispiel 8 beschrieben erhält man das Argininsalz von 2-(3-Phenoxy-phenyl)-propionsäure in Form eines farblosen, kristallinen Feststoffs, der in Wasser mäßig löslich ist.

Beispiel 13

Durch Umsetzung von 2-(6-Methoxy- β -naphthyl)-propionsäure mit der stöchiometrischen Menge an D,L-Arginin auf ähnliche Weise wie in Beispiel 8 beschrieben erhält man das D,L-Argininsalz von 2-(6-Methoxy- β -naphthyl)-propionsäure in Form eines farblosen, kristallinen Feststoffs, der in Wasser mäßig löslich ist.

Beispiel 14

Durch Umsetzung von 2-(4-Isobutyl-phenyl)-essigsäure mit der stöchiometrischen Menge an D,L-Arginin auf ähnliche Weise wie in Beispiel 8 beschrieben, erhält man das D,L-Argininsalz von 2-(4-Isobutyl-phenyl)-essigsäure in Form eines farblosen, kristallinen Feststoffs. Dieses Salz ist in Wasser mäßig löslich und man erhält eine stabile Lösung mit einem pH-Wert nahe bei der Neutralität.

Gegenstand der Erfindung sind ebenfalls pharmazeutische Mittel, die mindestens ein neues Salz der allgemeinen Formel(I) zusammen mit einem festen, flüssigen oder semi-flüssigen

pharmazeutischen Träger enthalten und die oral oder parenteral verabreicht werden können.

Feste Mittel für die orale Verabreichung umfassen komprimierte Tabletten, Pillen, dispergierbare Pulver und Körnchen. In solchen festen Mitteln wird eines der neuen Salze mit mindestens einem inerten Verdünnungsmittel wie Calciumcarbonat, Stärke, Alginsäure oder Lactose vermischt. Die Mittel können ebenfalls, wie es übliche Praxis ist, weitere Verbindungen, mit Ausnahme der inerten Verdünnungsmittel, beispielsweise Schmiermittel wie Magnesiumstearat enthalten.

Flüssige Mittel für die orale Verabreichung umfassen pharmazeutisch annehmbare Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere, die inerte Verdünnungsmittel enthalten, die üblicherweise verwendet werden wie Wasser und flüssiges Paraffin. Außer inerten Verdünnungsmitteln können solche Mittel ebenfalls Adjuvantien wie Benetzungsmittel und Suspensionsmittel und Süßstoffe und Geschmacksmittel enthalten.

Die erfindungsgemäßen Mittel für die orale Verabreichung umfassen Kapseln aus absorbierbarem Material wie Gelatine, die eines der neuen Salze enthalten mit oder ohne Zugabe von Verdünnungsmitteln oder Arzneimittelträgerstoffen.

Erfindungsgemäße Präparationen für die parenterale Verabreichung umfassen sterile wäßrige oder nicht-wäßrige Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen. Beispiele von nicht-wäßrigen Lösungsmitteln oder Suspensionsmitteln umfassen Propylenglykol, Polyäthylenglykol, pflanzliche Öle wie Olivenöl und injizierbare organische Ester wie Äthyloleat. Diese Mittel können ebenfalls Adjuvantien wie Benetzungsmittel, Emulgiermittel und Dispersionsmittel enthalten. Sie können sterilisiert werden, beispielsweise durch Filtration durch Filter, die Bakterien zurückhalten, durch Einverleibung in

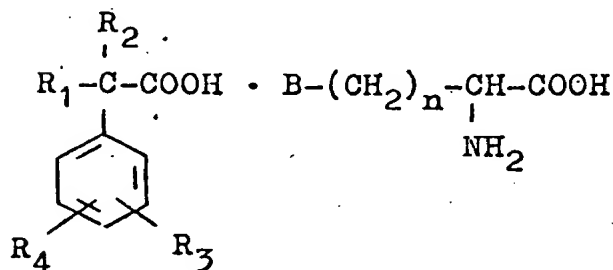
die Mittel von Sterilisationsmitteln, durch Bestrahlung oder durch Erwärmen. Sie können ebenfalls in Form von sterilen, festen Mitteln gebildet werden, die in sterilem Wasser, oder anderen sterilen injizierbaren Mitteln unmittelbar vor der Verwendung gelöst werden können.

Der Prozentgehalt an aktivem Material in den erfindungsgemäßen Mitteln kann variiert werden; es ist erforderlich, daß der Teil so groß ist, daß eine geeignete Dosis für die gewünschte therapeutische Wirkung erhalten wird. Im allgemeinen sollten die erfindungsgemäßen Präparationen oral oder parenteral an Menschen verabreicht werden, um die analgetischen und/oder anti-inflammatorischen Wirkungen zu erreichen.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1.

Salze der allgemeinen Formel



worin

R_1 und R_2 , die gleich oder unterschiedlich sein können, Wasserstoffatome oder niedrige Alkylgruppen bedeuten,

R_3 ein Halogenatom oder eine Alkylgruppe mit bis zu 5 und einschließlich 5 Kohlenstoffatomen, die geradkettig oder verzweigt kettig sein kann, oder eine Alkoxy-, Alkenyloxy- oder Cycloalkylgruppe oder eine Phenyl-, Phenoxy- oder Benzoylgruppe, deren aromatische Kerne durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert sein können, bedeutet,

R_4 ein Wasserstoff- oder ein Halogenatom oder eine Alkylgruppe, die bis zu 5 und einschließlich 5 Kohlenstoffatomen enthält, die geradkettig oder verzweigt kettig sein kann, oder eine Alkoxy-, Alkenyloxy- oder Cycloalkylgruppe oder eine Phenyl-, Phenoxy- oder Benzoylgruppe, deren aromatische Kerne durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert sein können, bedeutet, oder worin R_3 und R_4 zusammen einen kondensierten aromatischen Ring bedeuten, der einen Methoxy-substituenten enthält,

B eine primäre, sekundäre oder tertiäre Aminogruppe oder eine Guanidino- oder Amidinogruppe bedeutet und

n eine ganze Zahl nicht größer als 5 bedeutet.

2. Das D,L-Lysinsalz von 2-(4-Isobutyl-phenyl)-propionsäure.

Illegible handwritten note

3. Das L-Lysinsalz von 2-(4-Isobutyl-phenyl-propion-*Isopropyl*
säure.
4. Das Lysinsalz von 2-(4-Isobutyl-phenyl)-essigsäure.
5. Das Lysinsalz von 2-(3-Benzoyl-phenyl)-propionsäure. *Ketopropyl*
6. Das D,L-Lysinsalz von 2-(6-Methoxy- β -naphthyl)-*Naphtyl*
propionsäure.
7. Das Lysinsalz von 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-phenyl-
essigsäure.
8. Das D,L-Argininsalz von 2-(4-Isobutyl-phenyl)-
propionsäure.
9. Das L-Argininsalz von 2-(4-Isobutyl-phenyl)-propion-
säure.
10. Das Argininsalz von 2-(3-Chlor-4-allyloxyphenyl)-
essigsäure.
11. Das Argininsalz von 2-(4-Cyclohexyl-phenyl)-propion-
säure.
12. Das Argininsalz von 2-(3-Phenoxy-phenyl)-propionsäure.
13. Das D,L-Argininsalz von 2-(6-Methoxy- β -naphthyl)-
propionsäure.
14. Das D,L-Argininsalz von 2-(4-Isobutyl-phenyl)-
essigsäure.
15. Verfahren zur Herstellung von Salzen nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß eine geeignete Phenyl-alkancar-

bonsäure mit einer geeigneten basischen Aminosäure unter Salzbildung umgesetzt wird.

16. Verfahren zur Herstellung von Salzen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz einer geeigneten Phenylalkancarbonsäure mit einem Salz einer geeigneten Aminosäure umgesetzt wird.

17. Salze nach Anspruch 1, hergestellt nach dem Verfahren der Ansprüche 15 und 16.

18. Pharmazeutische Mittel, enthaltend mindestens ein Salz nach Anspruch 1, vermischt mit einem festen, flüssigen oder semi-flüssigen pharmazeutischen Verdünnungsmittel oder Träger.